

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.08.013

无创产前基因检测筛查胎儿染色体异常的临床应用价值^{*}李华锋,徐从红[△],冯 桐,邱吉刚,李永丽

山东省临沂市妇幼保健院医学遗传科,山东临沂 276000

摘 要:**目的** 探讨无创产前基因检测(NIPT)筛查胎儿染色体异常的临床应用价值。**方法** 回顾性选取 2017 年 1 月至 2022 年 6 月在该院医学遗传科因 NIPT 提示胎儿染色体异常的 952 例单胎孕妇的临床资料作为研究对象。按照年龄将所有研究对象分为低年龄组(<35 岁,467 例)与高年龄组(≥35 岁,485 例)。对所有研究对象进行核型分析和染色体微阵列分析(CMA),计算阳性预测值(PPV)。随访所有孕妇,随访时间为分娩后 3~12 个月。**结果** 收集的 952 例 NIPT 胎儿染色体异常的孕妇中,515 例为常见染色体非整倍体,244 例为性染色体非整倍体(SCA),193 例为其他染色体异常。515 例常见染色体非整倍体中真性常见染色体三体胎儿 397 例,PPV 为 77.09%;244 例 SCA 中真性 SCA 119 例,PPV 为 48.77%;193 例其他染色体异常中真性染色体异常 61 例。所有孕妇均在预产期 3~12 个月内进行妊娠结局电话随访。952 例孕妇失访 112 例,随访成功率为 88.24%。随访成功 401 例已出生胎儿,其中自然分娩 261 例,剖宫产 140 例;足月生产 378 例,早产儿 23 例;体质量正常儿 363 例,低体质量儿 17 例,巨大儿 21 例;出生健康胎儿 396 例,出生缺陷胎儿 5 例。**结论** NIPT 筛查胎儿常见染色体非整倍体准确性高,可筛查 SCA,但不推荐筛查罕见染色体非整倍体。

关键词:无创产前基因检测; 核型分析; 染色体微阵列分析; 阳性预测值; 妊娠结局

中图法分类号:R596.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)08-1087-05

Clinical application value of non-invasive prenatal genetic testing
in screening fetal chromosomal abnormalities^{*}

LI Huafeng, XU Conghong[△], FENG Tong, QIU Jigang, LI Yongli

Department of Medical Genetics, Linyi Maternal and Child Health Hospital,
Linyi, Shandong 276000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical application value of non-invasive prenatal genetic testing (NIPT) in screening fetal chromosomal abnormalities. **Methods** The clinical data of 952 singleton pregnant women with fetal chromosomal abnormalities indicated by NIPT in the Department of Medical Genetics of the hospital from January 2017 to June 2022 were selected retrospectively as the research objects. According to age, all subjects were divided into low age group (< 35 years old, 467 cases) and high age group (≥35 years old, 485 cases). Karyotype analysis and chromosomal microarray analysis (CMA) were performed on all subjects, and positive predictive value (PPV) was calculated. All pregnant women were followed up for 3 to 12 months after delivery. **Results** A total of 952 cases of NIPT pregnant women with fetal chromosomal abnormalities were collected, including 515 cases of common chromosomal aneuploidies, 244 cases of sex chromosome aneuploidies, and 193 cases of other chromosomal abnormalities. Among 515 cases of common chromosomal aneuploidies, 397 cases were true trisomy, and the PPV was 77.09%. Among 244 cases of SCA, 119 cases were true SCA, and the PPV was 48.77%. There were 193 cases of other chromosomal abnormalities, and 61 cases of true chromosomal abnormalities. All pregnant women were followed up by telephone within 3 to 12 months of the expected date of delivery. Among 952 pregnant women, 112 cases were lost to follow-up, and the follow-up success rate was 88.24%. A total of 401 fetuses were followed up, including 261 cases of spontaneous delivery, 140 cases of cesarean section, 378 cases of term delivery, 23 cases of premature delivery, 363 cases of normal birth weight, 17 cases of low birth weight infants, 21 cases of macrosomia, 396 cases of healthy birth infants, and 5 cases of birth defects. **Conclusion** NIPT has high accuracy in screening common fetal chromosomal aneuploidies and can screen for SCA, but it is not recommended to screen rare chromosomal aneuploidies.

* 基金项目:临沂市重点研发计划(2022YX0016);临沂市妇幼保健院科研基金项目(Y202203)。

作者简介:李华锋,男,副主任医师,主要从事遗传与优生方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:1505287299@qq.com。

Key words:non-invasive prenatal genetic testing; karyotype analysis; chromosomal microarray analysis; positive predictive value; pregnancy outcome

我国出生缺陷总发生率为 5.6%^[1],染色体畸变是出生缺陷的主要原因之一,在新生儿中的发生率约为 0.5%^[2],可导致新生儿智力低下、发育迟缓、颜面部畸形、内脏畸形等。产前筛查与诊断为预防胎儿出生缺陷的基本措施,目前产前筛查主要包括血清学筛查和无创产前基因检测(NIPT)。血清学筛查主要筛查年龄<35 岁孕妇所孕胎儿 21-三体综合征(T21)、18-三体综合征(T18),多数地区为其提供免费筛查服务。NIPT 除筛查 T21、T18 外,还可筛查出 13-三体综合征(T13)及性染色体非整倍体(SCA),可作为辅助性检查来报告其他染色体异常。随着测序技术的发展,扩展性 NIPT(NIPT-plus)可筛查基因组拷贝数变异(CNV)及相关的微缺失/微重复综合征(MMS)^[3],但其价格较昂贵。针对 NIPT 能否取代血清学筛查成为出生缺陷的一线筛查技术,以及 NIPT-plus 能否广泛应用于临床筛查 CNV 均还存在争议^[4-5]。本研究分析 952 例 NIPT 异常的单胎孕妇的产前诊断结果、计算阳性预测值(PPV)及随访妊娠结局,探讨 NIPT 技术在产前筛查中的临床价值,以期为该技术在产前筛查的合理应用提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取 2017 年 1 月至 2022 年 6 月在本院医学遗传科因 NIPT 提示胎儿染色体异常的 952 例单胎孕妇的临床资料作为研究对象。年龄 25~46 岁,孕周 16~22 周。按照年龄将所有研究对象分为低年龄组(<35 岁,467 例)与高年龄组(≥35 岁,485 例)。本研究通过本院医学伦理委员会审核批准(QTL-YXLL-2023045)。

1.2 仪器与试剂 广州白云山羊水细胞培养基,Leica GLS120 核型扫描仪;Tiangen Biotech CoDNA 提取试剂盒,美国 Affymetrix CytoScan750K 阵列芯片及配套试剂,Affymetrix GeneChip3000 扫描仪。

1.3 方法

1.3.1 染色体核型分析 超声引导下进行羊膜腔穿刺术。采集所有研究对象羊水 24 mL,平均分为 3 份,其中 2 份用于常规 G 带核型分析,按照标准细胞学操作收获核型,使用核型扫描仪进行扫描。

1.3.2 染色体微阵列分析(CMA) 1 份 8 mL 羊水用于 CMA。所有操作过程均按照制造商的说明书进行。使用 Affymetrix GeneChip3000 扫描仪 7G 进行扫描。使用 Chromosome Analysis Suite ChAS 3.2 软件进行 CMA 结果分析。

1.3.3 数据分析 染色体核型由 2 名检测人员根据国际人类细胞基因组命名系统进行独立分析。查询

相关数据库,所有 CNV 根据美国医学遗传学会对 CNV 的解释,将 CNV 分为 5 类:致病性拷贝数变异(pCNV)、可能致病变异、意义不确定变异(VOUS)、良性变异和可能良性变异。分析 NIPT 染色体异常类型、NIPT 染色体异常诊断结果、NIPT 常见染色体非整倍体核型分析结果、NIPT SCA 诊断结果及 NIPT 其他染色体异常诊断结果。

1.3.4 随访 对所有孕妇进行电话随访,随访时间为分娩后 3~12 个月,记录孕妇妊娠结局情况,记录分娩方式、孕周、胎儿体质量及健康状况等。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析处理。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 952 例孕妇 NIPT 胎儿染色体异常类型结果 515 例为常见染色体非整倍体,其中 T21 375 例,T18 93 例,T13 47 例。244 例为 SCA,其中性染色体数目偏多 150 例,性染色体数目偏少 94 例。193 例为其他染色体异常,其中罕见染色体非整倍体 151 例,NIPT-plus 提示的 CNV 异常 42 例。罕见染色体非整倍体中占比最高的为 7 号染色体三体(22.52%,34/151),其他为 22 号染色体三体(15.23%,23/151)、8 号染色体三体(10.60%,16/151)等,未收集到有关 19 号染色体数目异常的病例;NIPT-plus 提示 CNV 异常涉及片段大小在 2.10~36.90 Mb,缺失性 CNV 17 例,重复性 CNV 19 例,同时发生缺失性和重复性 CNV 异常 6 例。

2.2 NIPT 染色体异常诊断结果 在 515 例常见染色体非整倍体中检测出 397 例真性常见染色体三体胎儿,PPV 为 77.09%(397/515),244 例 SCA 检出 119 例真性 SCA 胎儿,PPV 为 48.77%(119/244);193 例其他染色体异常中确诊 61 例真性染色体异常胎儿,PPV 为 31.61%(61/193)。低年龄组与高年龄组 NIPT 筛查的 T21、T18、T13、SCA 及其他染色体异常的 PPV 比较,差异均无统计学意义($\chi^2=1.706$ 、0.025、3.116、0.954、0.000, $P=0.190$ 、0.874、0.078、0.329、0.995)。见表 1。

表 1 NIPT 染色体异常诊断结果[% (n/n)]

组别	n	PPV	组别	n	PPV
低年龄组	467	54.18(253/467)	高年龄组	485	66.80(324/485)
常见三体	209	72.25(151/209)	常见三体	306	80.40(246/306)
T21	152	81.58(124/152)	T21	223	86.55(193/223)
T18	31	67.74(21/31)	T18	62	69.35(43/62)
T13	26	23.08(6/26)	T13	21	47.62(10/21)
性染色体异常	141	46.10(65/141)	性染色体异常	103	52.42(54/103)
其他染色体异常	117	31.62(37/117)	其他染色体异常	76	31.58(24/76)

2.3 NIPT 常见染色体非整倍体核型分析结果 515 例常见染色体三体共检出 397 例真性常见染色体三体胎儿,其中 T21 317 例、T18 64 例、T13 16 例。T21 的 PPV 为 84.53%(317/375);T18 PPV 为 68.82%(64/93);T13 PPV 为 39.00%(16/41)。

2.4 NIPT SCA 诊断结果 确诊的 119 例 SCA 胎儿,占比最高的为 47,XXY(32.77%),其次为 47,XXX(26.05%) 和 47,XYY(15.97%)。性染色体三体胎儿 PPV 占 60.00%(90/150),明显高于 45,X 的 20.21%(19/94),差异有统计学意义($\chi^2=37.011$, $P<0.05$)。见表 2。

2.5 NIPT 其他染色体异常诊断结果 NIPT 提示的 193 例其他染色体异常中,共确诊 61 例真性染色体异常胎儿,其中 5 例嵌合型罕见染色体非整倍体、31 例 pCNV 及 25 例 VOUS。151 例罕见染色体非整倍体中,嵌合型罕见染色体非整倍体 5 例(包括 3 例嵌合型 2-三体、1 例嵌合型 22-三体,1 例嵌合型 9-三体);另检测出 pCNV 17 例、VOUS 10 例,PPV 为 64.28%(27/42);42 例 NIPT-plus 提示的 CNV 中检出 pCNV 14 例及相关 MMS 和 VOUS 15 例。见表 3。

表 2 NIPT 确诊的 119 例 SCA 胎儿性染色体异常诊断结果		
SCA 类型	产前诊断例数 (<i>n</i>)	构成比 (%)
45,X	9	7.56
45,X/46,XX	4	3.36
45,X/46,XY	3	2.52
45,X/47,XXX	3	2.52
47,XX,+mar	2	1.68
47,XXX	31	26.05
47,XXY	39	32.77
47,XYY	19	15.97
47,XXY/46,XY	1	0.84
46,X,i(X)(q10)	1	0.84
46,X,add(X)(p22.3)	1	0.84
46,X,del(X)(p11.2)	2	1.68
46,X,del(X)(p21.1)	1	0.84
46,X,del(X)(q22.1)	1	0.84
46,X,der(X)t(X;Y)(p22.31;q11.21)	1	0.84
46,XY,dup(X)(p22.33;p21.2)	1	0.84
合计	119	1.00

表 3 NIPT-plus 提示 CNV 经产前诊断的 pCNV

编号	NIPT 异常 CNV	CMA 结果	相关 MMS
1	1q43q44,缺失 12.00 Mb	1q43q44X1,1 缺失 11.99 Mb	1q43-q44 缺失综合征
	18p11.32p11.21,重复 15.00 Mb	18p11.32p11.21X3,重复 13.83 Mb	
2	5P15.33P15.2,缺失 12.52 Mb	5p15.33p15.11X1,缺失 17.26 Mb	猫叫综合征
		9p24.3p22.3X3,重复 14.63 Mb	
3	5q21.3q22.2,缺失 3.96 Mb	5q21.3q22.2X1,缺失 4.11 Mb	
	8p23.3p23,缺失 7.96 Mb	8p23.3p23.1X1,缺失 6.77 Mb	
4	9p24.3p24.1,缺失 5.12 Mb	9p24.3p24.1X1,缺失 4.59 Mb	
5	9p24.3p21.3,重复 23.00 Mb	9p24.3p22.1X3,重复 19.44 Mb	
6	10q25.210q26.3,重复 24.20 Mb	10q25.1q26.3X3,重复 24.11 Mb	
	Xp22.33p22.2,缺失 12.40 Mb	Xp22.33p22.2X1,缺失 14.95 Mb	
7	15q11.215q13.1,重复 5.00 Mb	15q11.2q13.1X3,重复 5.23 Mb	Prader-Willi/Angelman 综合征
8	16p13.12p12.3,缺失 2.10 Mb	16p13.11X1,缺失 1.54 Mb	16p13.11 微缺失综合征
9	16q21.1q21,重复 11.86 Mb	16q11.2q21X3,重复 18.65 Mb	
10	22 q13.31q13.33,缺失 5.70 Mb	22q13.31q13.33X1,缺失 6.00 Mb	22q13.3 微缺失综合征
		22q13.31X3,重复 888.00 Kb	
11	22q11.21X1,缺失 4.50 Mb	22q11.21X1,缺失 3.15 Mb	DiGeorge 综合征
12	22q11.21X1,缺失 4.25 Mb	22q11.21X1,缺失 3.15 Mb	DiGeorge 综合征
13	Xp22.31,缺失 1.74 Mb	Xp22.31X0,缺失 1.68 Mb	鱼鳞病
14	Xp22.33p21.2,重复 27.20 Mb	XP22.33p21.2,重复 27.20 Mb	

2.6 随访情况 952 例孕妇失访 112 例,随访成功率为 88.24%。8 例 T21 选择继续妊娠;3 例 T18 和 1

例 T13 自然流产/死胎,其余全部选择终止妊娠;SCA 中选择继续妊娠的 35 例,终止妊娠的 51 例;确诊染

染色体正常胎儿但因后期超声异常终止妊娠 2 例,不明原因死胎 1 例。见表 4。

随访成功 401 例已出生胎儿,其中自然分娩 261 例,剖宫产 140 例;足月(孕周:37~42 周)生产 378 例,早产儿(孕周<37 周)23 例;体质量正常儿(2.5~4.0 kg)363 例,低体质量儿(<2.5 kg)17 例,巨大儿(>4.0 kg)21 例;出生健康胎儿 396 例,出生缺陷胎儿 5 例。

表 4 随访情况(n)					
NIPT 诊断类型	n	终止妊娠	继续妊娠	流产/死胎	失访
T21	317	286	8	0	23
T18	64	50	0	3	11
T13	16	14	0	1	1
SCA	119	51	35	0	33
其他染色体异常	61	31	21	0	9
正常	375	2	337	1	35
合计	952	434	401	5	112

3 讨 论

3.1 NIPT 常见染色体非整倍体的临床意义 2011 年 NIPT 引入临床检测胎儿常见染色体非整倍体,因其快速、无创、准确率高的特点而在全球范围内广泛应用,且对 T21、T13、T18 有较高的检出率和 PPV。本研究中 NIPT 低年龄组与高年龄组的 PPV 均符合国内外报道的数据^[5-6]。评估 NIPT 结果的准确性不仅取决于其检测能力,还与疾病的发生率有关,T18、T13 的发病率均低于 T21 的发病率,检出的 T18、T13 例数少,差异大,可能是因为 T18、T13 的 PPV 明显低于 T21 的 PPV。NIPT 假阳性的一个重要原因是限制性胎盘嵌合。NIPT 检测的是胎盘滋养层细胞释放到母体外周血中的游离 DNA,而三体在形成的过程中会自救导致胎盘滋养层三体核型和正常核型嵌合,造成胎儿核型正常的假阳性结果^[7]。T13 更容易发生限制性胎盘嵌合,这可能是 T13 的 PPV 最低的原因。除失访病例,T21 有 8 例选择继续妊娠,T13 和 T18 除自然流产死胎全部终止妊娠。

3.2 NIPT SCA 的临床意义 人类胚胎 SCA 主要包括特纳综合征(45,X)、超雌综合征(47,XXX)、克氏综合征(47,XXY)、超雄综合征(47,XYY),SCA 发生率约占新生儿的 1/400~1/350^[8]。NIPT 应用于 SCA 的产前筛查仍有争议,XU 等^[9]认为 NIPT SCA 假阳性率高、PPV 低,黄婷婷等^[10]认为 NIPT 提高了 SCA 筛查效率及产前检出率,能避免严重畸形儿的出生。本研究 SCA 总的 PPV 为 48.77%,符合相关文献报道的 30.00%~67.00%^[11]。45,X 的 PPV 明显低于性染色体三体的 PPV,可能与母体染色体核型异

常(如低比例嵌合的 45,X、母体 CNV)、X 和 Y 染色体高度同源有关^[12]。有研究表明,超雌综合征和超雄综合征对胎儿的影响较小^[13-14],这决定了其不同的妊娠结局。本研究认为 NIPT 可以作为筛查胎儿性染色体异常的一线方法,但 45,X 的 PPV 较低,应结合超声检查及产前诊断结果指导孕妇决定妊娠结局。

3.3 NIPT 其他染色体异常诊断结果的临床意义 随着 NIPT 技术的发展,NIPT-plus 可检测罕见染色体非整倍体和 CNV。QI 等^[15]对 35 例 NIPT 7-三体高风险孕妇进行验证,证实多数为限制性胎盘嵌合,胎儿核型通常正常,但本研究因条件限制未取得胎盘验证,只确诊 5 例嵌合型的罕见常染色体非整倍体。有研究表明胎儿的每条染色体均可随机发生数目异常,但除 T13、T18、T21 以外的其他常染色体数目异常往往引起胎儿早期流产,导致在孕中期能确诊的其他常染色体非整倍体例数极少^[16]。本研究结果显示,5 例嵌合型罕见染色体非整倍体中,1 例嵌合型 22-三体失访,1 例嵌合型 2-三体在后续的超声检测中未发现异常,经慎重考虑继续妊娠,且足月顺产,在婴儿 6、12 月时回访,智力、生长发育均正常,原因可能为采用羊水脱落细胞检测胎儿游离 DNA 并不能完全代表胎儿的表型,尤其是嵌合体更应加强遗传咨询,其余 3 例均终止妊娠。以上 NIPT 筛查的罕见染色体非整倍体确诊例数少,不推荐用于一线筛查。

CNV 广泛存在于人类基因组中,pCNV 在正常人群中的发病率为 1.00%~1.70%,远高于 T21 的发病率(0.13%~0.17%)^[17],与之相关的 MMS 是一重要群体,可导致不同程度的生长发育迟缓、智力障碍、颅面内脏畸形^[18]。有文献报道 MMS 的 PPV 在不同研究间存在明显差异,范围从低(11.00%)到高(77.00%)不等^[19]。本研究中 42 例 NIPT-plus 共筛查出 27 例 CNV,PPV 为 64.28%。确诊的 14 例 pCNV 涉及 1q43-q44 缺失综合征、猫叫综合征、Prader-Willi/Angelman 综合征、16p13.11 微缺失综合征、22q13.3 微缺失综合征等常见 MMS。在 NIPT-plus 提示的罕见染色体数目异常中也检测出 14 例 pCNV,尽管与产前诊断结果不一致,但当 NIPT-plus 提示罕见染色体数目异常时,应当建议产前诊断,避免严重畸形儿的出生,另检测出 15 例 VOUS,结合后期超声无异常,并经遗传咨询,大多数孕妇选择继续妊娠。VOUS 的不确定性会增加产前遗传咨询的复杂性,导致不必要的侵入性产前诊断,可能增加孕妇的焦虑^[20]。因此,在临床实践中引入 NIPT-plus,要结合病例、超声检查结果进行仔细的遗传咨询后再做出选择。

3.4 401 例已出生胎儿随访的临床意义 401 例已

出生胎儿的随访结果因受电话随访的方式、随访时间、随访对象保护隐私及文化程度的影响,与真实出生胎儿健康状况并不完全一致。因此,如何及时有效、准确地获得产前诊断后的回访信息,进一步对出生缺陷患儿早期干预及治疗还需进行深入探讨。

综上所述,NIPT 相对于血清学筛查胎儿常见染色体非整倍体有较高的准确度,尤其对 T21 的 PPV 高,但仍是一项筛查技术,不能泛化到本该做产前诊断的人群中。检测 SCA 时还需积累相关数据尤其是提高性染色体数目减少符合率,不推荐用于罕见染色体非整倍体的筛查。NIPT-plus 筛查 CNV 时要进行详细的遗传咨询,加深测序深度,重点筛查发病率高的 MMS。建议对所有 NIPT 高风险病例进行核型分析及染色体微阵列检测以减少漏诊率、误诊率。妊娠结局随访能及时发出生缺陷患儿,提供早期干预及治疗。

参考文献

- [1] 中华医学会医学遗传学分会临床遗传学组,中国医师协会医学遗传医师分会遗传病产前诊断专业委员会,中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会遗传病防控学组.低深度全基因组测序技术在产前诊断中的应用专家共识[J].中华医学遗传学杂志,2019,34(4):293-296.
- [2] HINOJOSA M C,YERENA DE VEGA M C,PANZZI M E,et al. Genetic amniocentesis in high-risk populations experience in 3081 cases[J]. Ginecol Obstet Mex,2009,77(4):173-182.
- [3] SHI P L,WANG Y,LIANG H B,et al. The potential of expanded noninvasive prenatal screening for detection of microdeletion and microduplication syndromes[J]. Prenat Diagn,2021,41(10):1332-1342.
- [4] 刘静,焦红燕,陈立霞,等.基于河北省百万孕妇的无创产前基因检测与唐氏血清学筛查项目实践的对比分析[J].中国妇幼保健,2022,37(22):4115-4118.
- [5] CHRISTIAENS L,CHITTY L S,LANGLOIS S. Current controversies in prenatal diagnosis: expanded NIPT that includes conditions other than trisomies 13, 18, and 21 should be offered[J]. Prenat Diagn,2021,41(10):1316-1323.
- [6] 曾兰,邓艺,魏萍,等.四川地区 58 113 例无创 DNA 产前检测胎儿染色体非整倍体及其妊娠结局分析[J].中国优生与遗传杂志,2021,29(5):658-663.
- [7] 张丽春,王杰,郭志远,等.胎盘嵌合对无创产前筛查假阳性影响[J].中国生育健康杂志,2022,33(4):357-361.
- [8] 张丽娜,甄恩明,乔志坤,等.性染色体异常的产前诊断指

- 征及妊娠结局分析[J].中国妇幼健康研究,2020,31(6):774-777.
- [9] XU L,HUANG H,LIN N,et al. Non-invasive cell-free fetal DNA testing for aneuploidy: multicenter study of 31 515 singleton pregnancies in southeastern China[J]. Ultrasound Obstet Gynecol,2020,55(2):242-247.
- [10] 黄婷婷,卢婉,刘艳秋.无创产前基因检测在性染色体非整倍体产前筛查中的应用[J].实验与检验医学,2020,38(2):209-211.
- [11] 张玉鑫,闫露露,刘颖文,等.无创产前检测对于筛查非目标染色体异常的价值[J].中华医学遗传学杂志,2020,37(6):621-626.
- [12] LEI Y,DONG M Y. Association of maternal age with fetal sex chromosome aneuploidies [J]. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban,2019,48(4):409-413.
- [13] 苏世博,李俊果,杨珣,等.无创产前基因检测对胎儿性染色体非整倍体的检测性能分析[J].中国妇幼保健,2022,37(22):4119-4122.
- [14] 姜春阳,江元,卢寨娥.无创产前检测与有创产前诊断技术在胎儿 7 号染色体异常筛查中的价值研究[J].现代实用医学,2023,35(9):1131-1134.
- [15] QI Y M,YANG J X,HOU Y P,et al. The significance of trisomy 7 mosaicism in noninvasive prenatal screening [J]. Hum Genomics,2019,13(1):18.
- [16] 孙小红,冯暄,刘芙蓉,等.扩展性无创产前检测在胎儿染色体异常中的临床应用效果分析[J].生殖医学杂志,2023,32(3):339-343.
- [17] CHEN S C,ZHANG L L,GAO J,et al. Expanding the scope of non-invasive prenatal testing to detect fetal chromosomal copy number variations[J]. Front Mol Biosci,2021,8:649169.
- [18] TIAN W F,YUAN Y Y,YUAN E F,et al. Evaluation of the clinical utility of extended non-invasive prenatal testing in the detection of chromosomal aneuploidy and microdeletion/microduplication[J]. Eur J Med Res,2023,28(1):304.
- [19] FAMILIARI A,BOITO S,REMBOUSKOS G,et al. Cell-free DNA analysis of maternal blood in prenatal screening for chromosomal microdeletions and microduplications: a systematic review[J]. Prenat Diagn,2021,41(10):1324-1331.
- [20] BURKE W,PARENS E,CHUNG W K,et al. The challenge of genetic variants of uncertain clinical significance: a narrative review[J]. Ann Intern Med,2022,175(7):994-1000.